

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-128774
(43)Date of publication of application : 09.05.2000

(51)Int.Cl.

A61K 9/14
A61K 9/16
A61K 9/20
A61K 47/38

(21)Application number : 10-303784
(22)Date of filing : 26.10.1998

(71)Applicant : TANABE SEIYAKU CO LTD
(72)Inventor : ISHIBASHI TAKASHI
NAGAO KEIGO
IKEGAMI KENGO
YOSHINO HIROSUKE
MIZOBE MASAKAZU

(54) PRODUCTION OF GLOBULAR, FINE GRAIN INCLUDING MEDICINE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for efficiently producing globular, fine grains including medicine needed to produce easily taken, controlled release preparations.

SOLUTION: This globular, fine grains (having 60-200 μm average particle diameter) including medicine is produced by adding a binder solution to a mixture including (A) vehicle powder (preferably having $\leq 40 \mu\text{m}$ average major axis) having a solvent-retaining property and (B) medicine powder (preferably having $\leq 50 \mu\text{m}$ average major axis) and then by subjecting it to high-speed rolling granulation.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 12.02.2003
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

This Page

Japanese Laid-Open Publication
No. 128774/2000 (Tokukai 2000-128774)

A. Relevance of the Above-identified Document

This document has relevance to all claims of the present application.

B. Translation of the Relevant Passages of the Document

[ABSTRACT]

[PROBLEM TO BE SOLVED]

To provide a method for efficiently producing drug-containing globular fine particles required in production of an easy-to-take release-control-type drug product.

[SOLUTION]

A bonding-agent solution is added to a mixture including (i) diluting-agent powder (preferably having an average major axis of 40 μm or less) having a solvent retention property and (ii) drug powder (preferably having an average major axis of 50 μm or less). Then, this mixture is subjected to a high-speed rolling granulation. In this manner, drug-containing globular fine particles (having an average particle diameter of 60 μm to 200 μm) are produced.

[CLAIMS]

[CLAIM 1]

This Page Blank (uspio)

A production method for drug-containing globular fine particles having an average particle diameter of 200 μm or less, comprising the steps of:

adding a bonding-agent solution to a mixture including (i) diluting-agent powder having a solvent retention property and (ii) drug powder; and

carrying out a high-speed rolling granulation with respect to the mixture.

[CLAIM 2]

The method as set forth in claim 1, wherein the globular fine particles are produced at a yield of 90 wt% or more with respect to solid components used in the granulation.

[CLAIM 3]

The method as set forth in claim 1, wherein a drug content in the globular fine particles is 40 wt% to 90 wt%.

[CLAIM 4]

The method as set forth in claim 1, wherein the high-speed rolling granulation is carried out by using a rolling granulator having an agitation blade.

[CLAIM 5]

The method as set forth in claim 4, wherein the high-speed rolling granulation is carried out for

This Page Blank (uspto)

0.1 hour to 5 hours by using the rolling granulator having the agitation blade which carries out agitation at a speed of 200 m/min to 2000 m/min.

[CLAIM 6]

The method as set forth in claim 1, wherein:

the diluting-agent powder having the solvent retention property has an average major axis of 40 μm or less, and

the drug powder has an average major axis of 50 μm or less, and

the globular fine particles have an average particle diameter of 60 μm to 200 μm .

[CLAIM 7]

The method as set forth in claim 1, wherein:

the diluting-agent powder having the solvent retention property has an average major axis of 1 μm to 30 μm , and

the drug powder has an average major axis of 20 μm to 40 μm , and

the globular fine particles have an average particle diameter of 60 μm to 150 μm .

[CLAIM 8]

The method as set forth in any one of claims 1 through 7, wherein

This Page Blank (uspto,

an average aspect ratio (major axis / minor axis) of the globular fine particles is 1 to 1.5.

[CLAIM 9]

The method as set forth in claim 1, wherein:

10 wt% or less of globular fine particles having a particle diameter of 40 μm or less are included, and

10 wt% or less of globular fine particles having a particle diameter of 200 μm or more are included.

[CLAIM 10]

The method as set forth in any one of claims 1 through 8, wherein:

the diluting agent having the solvent retention property is a water-retention diluting agent, and

the bonding-agent solution is a hydrated bonding-agent solution.

[CLAIM 11]

The method as set forth in claim 10, wherein

a water content in the water-holding diluting agent is 5 wt% to 30 wt%.

[CLAIM 12]

The method as set forth in claim 10 or 11, wherein

solubility of the drug with respect to the water at 25°C is 1 g/L or more.

[CLAIM 13]

This Page Blank (front)

The method as set forth in any one of claims 10 through 12, wherein:

the water-retention diluting agent is selected from celluloses and starches, and

the bonding agent is selected from hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcelluloses, polyvinylpyrrolidone, dextrin, polyvinyl alcohol, polyacrylic acid, polymethacrylic acid, gum arabic, gelatin, and agar, and

the bonding-agent solution is selected from a bonding-agent aqueous solution and a hydrated ethanol solution of a bonding agent.

[CLAIM 14]

A production method for coated globular fine particles, comprising the step of

coating drug-containing globular fine particles, said drug-containing globular fine particles being produced by carrying out the production method as set forth in any one of claims 1 through 13.

[CLAIM 15]

A method for producing a powder medicine, a suspension medicine, or an intraoral rapid-disintegration tablet using the coated globular fine particles produced by the production method as set forth in claim 14.

This Page Blank (reverse)

[CLAIM 16]

Globular fine particles having an average particle diameter of 60 μm to 200 μm and being able to be produced by carrying out the production method as set forth in any one of claims 1 through 13.

...

[0008]

[MEANS TO SOLVE THE PROBLEMS]

As a result of various studies, the present inventors found it possible to produce drug-containing globular fine particles for an easy-to-take release-control-type drug product by a simple means including the steps of (i) adding a bonding-agent solution to a mixture including drug powder and diluting-agent powder having a solvent retention property, and (ii) carrying out a high-speed rolling granulation with respect to the mixture. In this manner, the present invention was completed. That is, the present invention relates to a production method for the drug-containing globular fine particles which have an average particle diameter of 200 μm or less, and the production method includes the steps of (i) adding the bonding-agent solution to the mixture including the diluting-agent powder having the solvent retention property and the drug powder, and (ii) carrying out the

This Page Blank (uspto)

high-speed rolling granulation with respect to the mixture.

...

[0029]

[EMBODIMENTS]

The following description explains the method of the present invention. According to the present invention, the above-mentioned bonding-agent solution is added to a mixture including the above-mentioned solvent-retaining diluting-agent powder, drug powder. Further, the above-mentioned other additives are added as required. Then, this mixture is subjected to the high-speed rolling granulation to produce the globular fine particles. Examples of the granulator used in the high-speed rolling granulation include the following rolling granulators each of which has an agitator (for example, rotor disk, agitator or agitation blade): Super Mixer (Kawada Seisakusho), Henschel Mixer (Mitsui-Miike Seisakusho), GRAL (Fuji Paudal Co., Ltd.), Vertical Granulator (Fuji Sangyo), Pharmamatrix (Nara Kikai Seisakusho), High-Speed Mixer (Fukae Kogyo), Agromaster (Hosokawa Micron) and New-gramachine (Seishin Enterprise). Moreover, the rolling granulator may have a crusher (for example, chopper, cross screw or lamp breaker) having a rotating

This Page Blank (uspio)

shaft perpendicular to a rotating shaft of the agitator. Out of them, a rolling granulator having an agitation blade such as the Agromaster and the New-gramachine can be so favorably used.

...

[0044]

[FIFTH EMBODIMENT]

A Wurster fluidized bed coating apparatus (Model GPCC-1, Glatt) was used to coat 100 g of the drug-containing globular fine particles obtained in Example 4 with a solution made of stearic acid (product of Kao) (2.5%), ethylcellulose #10 (product of Nisshin Kasei) (2.5%) and ethanol (95%) in a spraying manner. The drug-containing globular fine particles thus spray-coated are dried until the temperature of the drug-containing globular fine particles reaches 40°C. In this manner, coated fine particles are produced.

This Page Blank (uspio

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-128774

(P2000-128774A)

(43) 公開日 平成12年5月9日 (2000.5.9)

(51) Int. Cl.	識別記号	F I	チート (参考)
A 61 K	9/14	A 61 K	9/14
	9/16		9/16
	9/20		9/20
	47/38		47/38
			C
			E
			E
			B

審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平10-303784

(22) 出願日 平成10年10月26日 (1998.10.26)

(71) 出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72) 発明者 石橋 隆

大阪府堺市長曾根町545-33 下野池住宅

12-103

(72) 発明者 永尾 忍吾

大阪府大阪市淀川区加島3-13-31 田辺

製薬株式会社加島寮208

(74) 代理人 100062144

弁理士 白山 隆 (外2名)

最終頁に続く

(54) 発明の名称 薬物を含有する球形微粒子の製法

(57) 要約

【課題】 易服用性放出制御型製剤を製造するために必要となる薬物を含有する球形微粒子の効率的製造法

【解決手段】 溶媒を保持する性質を有する賦形剤粉末 (好ましくは平均粒径: 40 μm以下) 及び薬物粉末

(好ましくは平均粒径: 50 μm以下) を含む混合物

に、結合剤の溶液を添加して高速転動造粒することにより、薬物を含有する球形微粒子 (平均粒径: 60~200 μm) を製造する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 溶媒を保持する性質を有する賦形剤粉末及び薬物粉末を含む混合物に、結合剤の溶液を添付し、高速転動造粒することを特徴とする該薬物を含有する平均粒子径200 μ m以下の球形微粒子の製法。

【請求項2】 造粒に用いる固形成分の90重量%以上の収率で球形微粒子を製造する請求項1に記載の球形微粒子の製法。

【請求項3】 球形微粒子中の薬物含有率が40～90重量%である請求項1に記載の球形微粒子の製法。

【請求項4】 高速転動造粒を損傷羽根を有する転動造粒機を用いて行う請求項1に記載の球形微粒子の製法。

【請求項5】 高速転動造粒を損傷羽根の回転速度200～2000m/分、0.1～5時間行う請求項4に記載の球形微粒子の製法。

【請求項6】 溶媒を保持する性質を有する賦形剤粉末の平均長径が40 μ m以下であり、薬物粉末の平均長径が50 μ m以下であり、球形微粒子の平均粒子径が60～200 μ mである請求項1に記載の球形微粒子の製法。

【請求項7】 溶媒を保持する性質を有する賦形剤粉末の平均長径が1～30 μ m、薬物粉末の平均長径が20～40 μ m、球形微粒子の平均粒子径が60～150 μ mである請求項1に記載の球形微粒子の製法。

【請求項8】 球形微粒子の平均アスペクト比（長径/短径）が1～1.5である請求項1～7のいずれかに記載の球形微粒子の製法。

【請求項9】 粒子径40 μ m以下の球形微粒子が10重量%以下、粒子径200 μ m以上の球形微粒子が10重量%以下である請求項1に記載の球形微粒子の製法。

【請求項10】 溶媒を保持する性質を有する賦形剤が保水性賦形剤であり、結合剤の溶液が結合剤の含水溶液である請求項1～8のいずれかに記載の球形微粒子の製法。

【請求項11】 保水性賦形剤の保水率が5～30重量%である請求項10に記載の球形微粒子の製法。

【請求項12】 薬物がその水に対する25℃における溶解度が1g/1ml以上である請求項10又は11に記載の球形微粒子の製法。

【請求項13】 保水性賦形剤がセルロース類及びデンプン類から選ばれたものであり、結合剤がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類、ポリビニルピロリドン、デキストリン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、アラビアゴム、ゼラチン及び雲天から選ばれたものであり、そして結合剤の溶液が結合剤の水溶液及び結合剤の含水エタノール溶液から選ばれたものである請求項10～12のいずれかに記載の球形微粒子の製法。

【請求項14】 請求項1～13のいずれかに記載の方法で製造した薬物を含有する球形微粒子を、コーティン

グすることと特徴とするコーティングされた球形微粒子の製法。

【請求項15】 請求項14に記載の方法で製造したコーティングされた球形微粒子を用いて、散剤、懸濁剤又は口腔内速崩壊性錠を製造する方法。

【請求項16】 請求項1～13のいずれかに記載の方法で製造しうる、薬物を含有する平均粒子径が60～200 μ mである球形微粒子。

【発明の詳細な説明】

10 【0001】

【発明の属する技術分野】 易服用性放出制御型製剤の製造に有用な薬物を含有する球形微粒子の製造方法。

【0002】

【従来の技術】 患者に医薬品を経口投与する場合、服用回数を減少させ、副作用を軽減させるべく、各種放出制御型製剤が研究されており、そのような製剤が臨床的にも幅広く使用されている。しかし、従来の放出制御型製剤は、主として錠剤、顆粒剤、カプセル剤等の形で使用されているため、嚥下力の弱い乳児、高齢者、重症患者等にとって服用に困難を伴うという問題があり、より改良された易服用性放出制御型製剤が求められている。

20 【0003】

かかる問題を解決するために、放出制御型微粒子を含む口腔内速崩壊性錠、懸濁剤等が提案されている。しかし、服用時の口腔内での不快感を避けるためには粒子径を200 μ m以下にすることが望ましく【International Journal of Pharmaceutics 109, 271-281 (1994)参照】。また服用量を減少させるためには放出制御型微粒子における医薬品の含有率を向上させる必要がある。

30 【0004】

このため、易服用性放出制御型製剤を製造する際に、粒子の核となる医薬品含有率が高く、粒子径が小さく、粒度分布の幅が狭く、真球形が高く、表面が滑らかな、コーティングを施しやすい形態の粒子を効率的に製造する方法が求められている。

【0005】

従来の造粒技術としては、特開平6-56700号に、造粒による細粒用コーティング法の製法が記載されているが、コーティング核内の医薬品含有率が5%以下であり、平均粒子径が270 μ m以上となっている。また、特開平5-229961号には、実施例2に乳糖及び結晶セルロースに水を加えて造心流動造粒することにより、粒子が球形であると共に、80%の粒子が粒子径150～250 μ mの範囲内となることが記載されている。しかしながら、これは医薬品を含まない賦形剤としての粒子を製造する方法に関するものである。

40 【0006】

一般に、転動造粒法により200 μ m以下の粒子を効率よく製造することは困難と考えられていた【第7回オイドラギットセミナー(Eudragit Seminar) 97 第39～54頁参照】。

【0007】

50 【発明が解決しようとする課題】

本発明は易服用性放出

制御型製剤を製造するために必要となる、薬物の含有率が高く、粒子径が小さく、真球性が高く、表面が滑らかな、コーティングを施しやうい形態の粒子を効率的に製造する方法を提供するものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者は種々検討の結果、薬物粉末及び溶媒を保持する性質を有する球形剤粉末を含む混合物に結合剤の溶液を加えて高速回転造粒するという簡便な手段により、易服用性放出制御型製剤用の薬物含有球形微粒子を効率よく製造しうることを見出し、本発明を完成した。本発明は、即ち溶媒を保持する性質を有する球形剤粉末及び薬物粉末を含む混合物に、結合剤の溶液を添加し、高速回転造粒することと特徴とする該薬物を含有する平均粒子径200 μ m以下の球形微粒子の製法に関する。

【0009】まず、本発明の方法に用いられる材料につき、以下に説明する。

【1】本発明の方法に用いられる、溶媒を保持する性質を有する球形剤（以下溶媒保持性球形剤と略記する）は、非結合的に溶媒を吸収する性質を有し、微粒子化可能な球形剤である。薬物、溶媒の種類等に応じて、適宜選択される。溶媒保持率が乾燥重量の2～50%のもの、特に5～30%のものが好ましい。なお、ここにおいて溶媒保持率は、球形剤が室温、常圧下でその内部に保持する最大溶媒量、溶媒を保持した形での球形剤の重量（溶媒重量を含む）に対する割合を百分率で示したものであり、球形剤に溶媒を最大限に保持させた際の重量とこれより溶媒を完全に除去した際の重量を測定することにより、算出することができる。

【0010】溶媒保持性球形剤としては保水性球形剤が好ましく、その具体例は微結晶セルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース類、及びコムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリンなどのデンプン類である。最も好ましい溶媒保持性球形剤は微結晶セルロース、トウモロコシデンプンである。

【0011】溶媒保持性球形剤粉末は粉末の形で用いられ、その平均粒径は40 μ m以下、好ましくは1～30 μ mであり、後記薬物粒の平均粒径よりも小さいものが好ましい。溶媒保持性球形剤の使用量は薬物の溶媒に対する溶解度、溶媒の種類、量などにより異なるが、通常、薬物の3～50重量%、好ましくは薬物の5～30重量%である。

【0012】【2】本発明の方法に使用される薬物は、溶媒に溶解し、微粒子化可能なものである。薬物の溶媒に対する25℃における溶解度は溶媒1に1g以上、好ましくは10g以上の薬物が用いられる。薬物の具体

例は以下に列挙される。

【0013】（1）解熱鎮痛消炎剤 例えはインドメタシン、アスピリン、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、メフェナム酸、アズレン、フェナセチン、イソブロピランチピリン、アセトアミノフェン、ベンザダク、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド、サザピリン、エトドラクなど、（2）ステロイド系抗

炎症剤 例えはデキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノロンなど、（3）抗凝固剤 例えはエカベトナトリウム、エンプロスチル、スルピリド、塩酸セトラキサート、ゲファルナート、マレイン酸イルソグラジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセテートなど、（4）冠血管拡張剤 例えはニフェジピン、硝酸イソソルビド、塩酸ジルチアゼム、トラビジル、ジピリダモール、塩酸ジラゼブ、ペラバミル、塩酸ニカルジピン、塩酸ペラバミルなど。

【0014】（5）末梢血管拡張剤 例えは酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネバシド、シ克蘭デレド、シンナリジン、ベントキシフィリンなど、（6）抗

生物質 例えはアンピシリン、アモキシシリン、セファレキシン、エチルコハク酸エリスロマイシン、塩酸バカンピシリン、塩酸ミノサイクリン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン、セフトキシム、セフロキシムナトリウム、アスポキシシリン、リチベネムアコキシル水和物など、（7）合成抗菌剤 例え

はナリジク酸、ピロミド酸、ビベミド酸三水合物、エノキサシン、シノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリムなど、（8）抗ウイルス剤 例えはアシクロビル、ガンシクロビルなど、（9）鎮痙

剤 例えは臭化プロバンテリン、硫酸アトロピン、臭化

オキサピウム、臭化チメピジウム、臭化ブチルスコポラ

ミン、塩化トロスピウム、臭化プロトピウム、N-メチ

ルススコポラミンメチル硫酸、臭化メチルオクタロピンな

ど。

【0015】（10）鎮咳剤 例えはヒベンス酸チペビ

ジン、塩酸メチルエフェドリン、リン酸コデイン、ト

ラニラスト、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン

酸ジメモルファン、塩酸クロブチノール、塩酸ホミノベ

ン、リン酸ベンプロベリン、塩酸エブラジノン、塩酸ク

ロフェダノール、塩酸エフェドリン、ノスカピン、クエン

酸ベントキシベリン、クエン酸オキセラジン、クエン

酸イソアミニルなど、（11）去痰剤、例えは塩酸

プロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸エチルシステ

イン、塩酸メチルシステインなど、（12）気管支拡張

剤 例えはテオフィリン、アミノフィリン、クロモグリ

ク酸ナトリウム、塩酸プロカテロール、塩酸トリメトキ

ノール、ジプロフィリン、硫酸サルブタモール、塩酸ク

ロルブレナリン、フマル酸ホルモテロール、硫酸オルシブレナリン、塩酸ビルブテロール、硫酸ヘキソブレナリン、メシル酸ビトルテロール、塩酸クレンブテロール、硫酸テルブタリン、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸メトキシフェナミンなど、

【0016】(13) 強心剤、例えば塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ドカルバミン、デノバミン、カフェイン、ジゴキシン、ジギトキシン、ユビデカレノンなど、

(14) 利尿剤、例えばフロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド、メチクロチアジド、ヒドロクロチアジド、ヒドロフルメチアジド、エチアジド、シクロペンチアジド、スピロラクソン、トリアムテレン、フロチアジド、ビレタニド、メフルシド、エタクリン酸、アゾセミド、クロフェナミドなど、(15) 筋弛緩剤、例えばカルバミン酸クロルフェネシン、塩酸トルペリゾン、塩酸エベリゾン、塩酸チザニジン、メフェネシン、クロルゾキサゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール、クロルメザノン、メシル酸ブリジノール、ア

フクロアロン、バクロフェン、ダントロレンナトリウムなど、(18) 解代謝改善剤、例えばニセルゴリン、塩酸メクロフェノキセート、タルチレリンなど、(17) マイナートランキライザー、例えばオキサゾラム、ジアゼパム、クロチアゼパム、メダゼパム、テマゼパム、フルジアゼパム、メプロバメート、ニトラゼパム、クロルジアゼボキシドなど、

【0017】(18) メジャーートランキライザー、例えばスルピリド、塩酸クロカブラミン、ゾテピン、クロルプロマジン、ハロペリドールなど、(19) β-ブロッカー、例えばフマル酸ビソプロロール、ピンドロール、塩酸プロプラノロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ラベタノール、塩酸アセブトロール、塩酸アフェトロール、塩酸アルブレノロール、塩酸アロチノロール、塩酸オクスブレノロール、ナドロール、塩酸ブクモロール、塩酸インデノロール、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸ブプラノロールなど、(20) 抗不整脈剤、例えば塩酸プロカインアミド、リン酸ジソピラミド、コハク酸シベンソリン、アジマリン、硫酸キニジン、塩酸アブリジン、塩酸プロバフェノン、塩酸メキシレチン、塩酸アジミライドなど、

(21) 痛風治療剤、例えばアロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、プロコロムなど、

【0018】(22) 血液凝固阻止剤、例えば塩酸チクロピジン、ジクマロール、ワルファリンカリウム、(2R, 3R)-3-アセトキシ-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-8-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン・マレイン酸塩など、(23) 血栓溶解剤、例えばメチル(2E, 3Z)-3-ベンジリデン

-4-(3, 5-ジメトキシ-α-メチルベンジリデ

ン)-N-(4-メチルピペラジン-1-イル)スクシナメート・塩酸塩など、(24) 肝臓症治療剤、例えば(±)-5-ヒドロキシメチル-1-7-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[h]フラン-c-6-カルボン酸ラクトンなど、(25) 抗てんかん剤、例えばフェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、メタルピタル、カルバマゼピンなど、

【0019】(26) 抗ヒスタミン剤、例えばマレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマステン、メキタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸サイクロヘプタジン、ベシル酸ベボタスチンなど、(27) 鎮吐剤、例えば塩酸ジフェニドール、メトクロプラミド、ドンペリドン、メシル酸ベタヒスチン、マレイン酸トリメブチンなど、(28) 降圧剤、例えば塩酸レセルピン、ジメチルアミノエチル、レシナミン、メチルドバ、塩酸ブラロジン、塩酸ブナゾシン、塩酸クロンジン、ブドララジン、ウラビジル、N-[6-[2-[(5-プロモ-2-ヒリミジニル)オキシ]エトキシ]-5-(4-メチルフェニル)-4-ヒリミジニル]-4-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)ベンゼンスルホンアミド・ナトリウム塩など、(29) 高脂血症治療剤、例えばブラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウムなど、

【0020】(30) 交感神経興奮剤、例えばメシル酸ジヒドロエルゴタミン、塩酸イソプロテノール、塩酸エチレフリンなど、(31) 経口糖尿病治療剤、例えばグリベングラミド、トルブタミド、グリミジンナトリウムなど、(32) 経口抗癌剤、例えばマリマスタットなど、(33) アルカロイド系麻薬、例えばモルヒネ、コデイン、コカインなど、(34) ビタミン剤、例えばビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、葉酸など、(35) 利尿治療剤、例えば塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸テロリジンなど、そして(36) アンジオテンシン変換酵素阻害剤、例えば塩酸イミダプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリルなどである、

【0021】好適なものとしては、例えば塩酸ジルチアゼム、テオフィリン、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジソピラミドが挙げられる。薬物粉末の平均長径は50μm以下、好ましくは20~40μmのものが用いられる。薬物は、必要に応じ、造粒に先立って、所望の粒子径に粉碎される。粉碎は微粉砕機を用いる粉碎等の慣用法で行われるが、極端に細かい粒子(平均長径1μm以下)は好ましくなく、避けるべきである。薬物の使用量は造粒物の97重量%以下、好ましくは造粒物の40~90重量%、特に好ましくは造粒物の50~70重量%の範囲である、

【0022】[3] 本発明の方法に用いられる結合剤と

は、溶媒に溶解し、薬物粒子と溶媒保持性賦形剤粒子とを結合する性質を有するものであり、結合剤は溶媒、薬物、溶媒保持性賦形剤の種類、量などに応じて、適宜選択される。結合剤は、25℃において溶媒1L当たり10g以上、とりわけ20g以上の溶解度を有するものが好ましい。また、含水溶媒の場合、25℃において溶媒中の水1L当たり10g以上、とりわけ20g以上の溶解度を有するものを好適に使用することができる。

【0023】具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなど）、ポリビニルアルコール、デキストリン、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、アラビアゴム、ゼラチン、寒天が挙げられる。好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、最も好ましくはヒドロキシプロピルセルロースである。

【0024】結合剤の使用量は薬物粉末及び溶媒保持性賦形剤粉末の量、粒子径、結合剤の結合力の強さ、結合剤の溶液の粘性などにより異なるが、通常、薬物の0.1～10重量%、好ましくは薬物の0.5～5重量%の範囲で用いられる。

【0025】〔4〕本発明の方法に用いられる。結合剤の溶液に用いられる溶媒は、結合剤を溶解すると共に、溶媒保持性賦形剤に保持される性質を有するものであり、薬物を溶解し、薬物とは反応しない溶媒を用いるのが好ましい。このような溶媒は、薬物、溶媒保持性賦形剤、結合剤の種類等に応じて、製剤分野に通常使用される溶媒のうちから適宜選択される。

【0026】具体的には、水、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、iso-プロピルアルコール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノールなどの置換されていてもよい低級アルカノール）、ケトン系溶媒（例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどの低級アルキルケトン）、エステル系溶媒（例えば、酢酸エチルエステルなどの酢酸の低級アルキルエステル）、及びこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくは水、含水溶媒、最も好ましくは水、含水アルコール系溶媒（例えば、含水エタノールなどの含水低級アルカノール）である。溶媒の使用量は薬物並びに結合剤の溶解度、溶媒保持性賦形剤の溶媒吸収率等により異なるが、通常、薬物1g当たり、0.1～3ml、好ましくは0.3～1.5mlである。

【0027】〔5〕本発明に係る球形微粒子の製造に際しては、必要に応じて他の添加剤を含有させることもできるが、薬物含量の高い造粒物を得るためには、少ない方が望ましい。その添加量は薬物、溶媒保持性賦形剤、結合剤及び溶媒の種類に応じて適宜調節することができる。

る。

【0028】溶媒に対する溶解度の高い添加剤は、薬物の溶媒に対する溶解度が低い場合に添加すれば効果的である。溶媒として含水溶媒を用いる場合、慣用の水溶性添加剤、例えば水溶性糖類、好ましくは乳糖、白糖、マンニトール、ソルビトールが挙げられる。造粒物の凝集防止のための添加剤は造粒物に凝集性が生じる場合に添加する。溶媒として含水溶媒を用いる場合、造粒物の凝集防止のための添加剤としては水性添加剤、例えばリン酸アルカリ土類金属（リン酸カルシウム）、ケイ酸アルカリ土類金属（合成ケイ酸カルシウム）、ステアリン酸アルカリ土類金属（ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム）、タルクが挙げられる。また、造粒物の表面を、より滑らかにするために、微細粒子化したタルク、酸化チタン等の表面改質剤を使用してもよい。

【0029】

【発明の実施の形態】本発明の方法について以下に説明する。本発明によれば、上記の溶媒保持性賦形剤粉末及び薬物粉末を含む混合物に、上記の結合剤の溶液を添加し、更に必要に応じて、上記の他の添加剤を加えて、高速回転造粒に付し、球形微粒子が製造される。高速回転造粒に用いる造粒機としては、攪拌機（例えば、ローターディスク、アジテータ、攪拌羽根）を有する回転造粒機【例えば、スーパーミキサー（株式会社川田製作所製）、ヘンシェルミキサー（株式会社三井三池製作所製）、GRALE-グラル（不二パウダル株式会社製）、パーティカルグラニューター（富士産業株式会社製）、ファーママトリックス（株式会社奈良機械製作所製）ハイスピードミキサー（澤江工業株式会社製）、アグロマスタ（ホソカワミクロン株式会社製）、ニューグラマシン（株式会社セイシン企業製）】を使用することができる。また、回転造粒機は攪拌機の回転軸と直交する回転軸を有する破砕機（例えば、チョッパー、クロススクリー、ランブプレカー）を有するものであってもよい。このうち、攪拌羽根を有する回転造粒機、例えば、アグロマスタ、ニューグラマシンをとりわけ好適に使用することができる。

【0030】回転造粒機における攪拌機の回転速度は造粒物の回転速度が200～2000m/分、とりわけ300～1000m/分であるのが好ましい。造粒温度（外温）は特に調整する必要はないが、薬物の安定性の面から必要に応じて、冷却下に行ってもよい。薬物、溶媒保持性賦形剤等の固形成分の造粒機への投入方法は、混合しないままでもよく、あるいは混合後に投入してもよい。造粒時の結合剤の溶液の投入方法は、薬物、溶媒保持性賦形剤等の固形成分の投入後、一括投入、分割投入でもよく、あるいは定量的投入でもよい。結合剤の溶液は、薬物、溶媒保持性賦形剤等の種類、溶媒、結合剤溶液の粘度などにより適宜選択される。必要に応じて、

(6)

特開2000-128774

10

スプレーや液滴の形で投入してもよい。

【0031】造粒時間は薬物、溶媒保持性賦形剤等の種類、溶媒の種類及び量、結合剤の溶液の粘度などに応じて、適宜選択される。一般に、造粒の終点は消費電力の測定により造粒過程を把握し、決定することができる。

(薬学雑誌107(5), 377-383(1987年)参照)。通常、0.1～5時間以内、好ましくは0.4～3時間程度である。造粒物の乾燥温度は、薬物の安定性、溶媒の種類により適宜、選定される。通常、70℃以下、好ましくは0～50℃である。必要に応じて減圧してもよい。温度をあげ、及び/又は減圧すれば、乾燥時間を短縮することができる。乾燥時間は、通常、1～24時間、好ましくは3～16時間である。乾燥方法は、流動乾燥、槽乾燥等慣用の方法が採用される。

【0032】本発明の方法によれば、造粒に用いる固形成分の90重量%以上の収率で、平均粒子径200μm以下の球形微粒子を製造することができる。また、条件次第では固形成分の95重量%以上の収率で平均粒子径200μm以下の球形微粒子を製造することができる。一般に、製造スケールが大きくなり、造粒機が大きくなるに従い、造粒過程で造粒機外へ散逸する原材料が減少するため、収率が向上する。生成する球形微粒子の平均粒子径は200μm以下、通常、60～200μmである。好ましい球形微粒子の平均粒子径は60～150μmである。該粒子の粒度分布は40μm以下の粒子が10重量%以下で、200μm以上の粒子が10重量%以下である。好ましい粒度分布は、60μm以下の粒子が20重量%以下で、150μm以上の粒子が20重量%以下のものである。また、該粒子は真球形が高く、平均アスペクト比(長径/短径)は1～1.5である、好ましくは1～1.2のものである。生成する球形粒子の表面は概ね平滑であるが、一般に、薬物の溶媒への溶解性が高い場合、より平滑になり易い。

【0033】このように、本発明の方法で製造される、薬物を含有する平均粒子径200μm以下の球形微粒子は、平均粒子径が小さいだけでなく、粒度分布の幅が狭く(粒子径のバラツキが少なく)、粒子の平均アスペクト比が小さく(真球形が高く)、粒子の表面も平滑であるため、球形微粒子の表面にコーティングを施すことが容易である。上記のようにして製造された薬物含有球形微粒子は、従来既知の微粒子コーティング法で、コーティングを施すことによりコーティングされた球形微粒子を製造することができる。コーティング法としては、プロテクティングコーティング、両溶性コーティング、懸溶性コーティング、徐放性コーティングが挙げられる。これらのコーティング方法及びコーティングに用いられる原料については、造粒ハンドブック(日本粉体工業技術協会編、オーム社発行)第515～527頁に記載された方法又は物を、目的に合わせて適宜選択して使用することができる。また、Chem. Pharm. Bull. 35, 2949 (1987

年)、同36, 1491 (1988年)、同36, 3070-2957 (1988年)、同36, 4927 (1988年)、Pharm. Tech. Japan vol. 9, No. 7, 55 (811) (1993年)等の記載に基づき、薬物含有球形微粒子に含まれる薬物等の性質を考慮して、適宜、変更を加えて、コーティングされた球形微粒子を製造することができる。

【0034】コーティング方法の具体的な技術は、以下に列挙され、本発明に係る薬物含有球形粒子はこれらの方法に準じてコーティングされる。特開平4-235123号(ステアリン酸アルカリ土類金属-トリメチルアンモニウムエチル基を含有する水不溶性でかつ水難透過性のアクリル酸系ポリマーの皮膜で被覆)、特開平2-1405号(疎水性高分子物質又は疎水性高分子物質と親水性高分子物質からなり、多孔度約0.4～0.9の多孔性膜で被覆)、特願平10-211677号(隣接する層が互いに異なる疎水性有機化合物-水溶性高分子混合物を含有する多層膜で被覆)、特開平2-121918(pH変化に非感受性の薬物の放出を調節するコーティング並びに親水性及び親油性の交互層を構成するコーティングで被覆)、特開平8-26977号(腸溶性皮膜剤と水不溶性皮膜剤との混合物で被覆)、特願平10-211678号(疎水性有機化合物と腸溶性高分子との混合物で被覆)、本件と同日付の特許出願(ステアリン酸及びエチルセルロースのエタノール溶液で噴霧コーティング)

【0035】コーティングされた薬物含有球形微粒子は、更にこれを用いて易服用性放出制御型製剤に製剤される。易服用性放出制御型製剤としては、例えば口腔内速崩壊性剤、懸濁剤、散剤(細粒剤)などが挙げられる。

【0036】例えば、口腔内速崩壊性剤は以下に挙げた公知の製法に準じて製造される。特願平9-107991号(薬物、製剤添加物からなる薬物処方成分を低密度に成型後、アルコールで湿潤させた後、アルコールを除去)、特開平5-271054号(薬物、糖類、水分を含む混合物を打錠)、特開平8-291051号(薬物、水溶性結合剤、水溶性賦形剤の混合物を打錠後、水蒸気で加湿・乾燥)、WO93/15724(水溶性添加物、薬物、水のみを含む練合物を圧縮成型し、乾燥後グレーズング)、WO93/12769(薬物、糖類を寒天水溶液に懸濁し、ゼリー状に固化後乾燥)、WO95/20380(薬物及び成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒後、造粒物を圧縮成型)

また、懸濁剤としては、第十二改正日本薬局方解説書、A-110～A-115に記載されたシロップ剤(ドライシロップを含む)などを挙げることができ、この記載に準じて製造される。なお、コーティングされた薬物含有球形微粒子はカプセル剤、錠剤等の慣用の製剤の製造に用いることもできる。

【0037】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明

50

特開2000-128774

(7)

12

11

する。但し、本発明はこれらによって限定的に解釈されるべきでない。

【0038】実施例1

微粉砕機サンプルミル（不二パウダル株式会社製）で粉砕した塩酸ジルチアゼム80部（平均粒子径：約25 μ m）、微結晶セルロース19部（平均粒子径：約25 μ m、商品名：アビスル PH-M25（旭化成株式会社製））を、遠心造粒機の直径が20cmのニューグラマシン NC-200（セイシン企業株式会社製）に仕込み、よく混合した。これを、30℃、700回転/分で攪拌を続けながら、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-S（日本曹達株式会社製））1部をエタノール79部及び水20部の混液に溶解した溶液を添加し、25分間造粒した。造粒後、乾燥機で45℃、3時間乾燥し、真球性の微粒子製剤を得た。収率〔微粒子製剤÷（塩酸ジルチアゼム+微結晶セルロース+ヒドロキシプロピルセルロース）×100〕：95%

【0039】実施例2

微粉砕機サンプルミル（不二パウダル株式会社製）で粉砕したテオフィリン60部（平均粒子径：約30 μ m）、マンニトール24部、微結晶セルロース14部（平均粒子径：約25 μ m、商品名：アビスル PH-M25（旭化成株式会社製））を、遠心造粒機の直径が20cmのニューグラマシン NC-200（セイシン企業株式会社製）に仕込み、よく混合した。これを、35℃、550回転/分で攪拌を続けながら、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-S（日本曹達株式会社製））＊

	40 μ m以下	40-200 μ m以下	200 μ m以上
実施例1	1.7%(w/w)	97.3%	1.1%
実施例2	2.1%	94.8%	1.8%
実施例3	0.8%	87.6%	5.6%

第1表の粒度分布の測定は、造粒物10gをサンプリングし、孔径40 μ m及び200 μ mの篩を用いて3分間振盪し、篩に分けられた造粒物の重量をそれぞれ測定し、重量%を算出した。粒度分布の測定結果から明らかに、本発明方法に従って製造した微粒子製剤は、平均粒子径が100 μ m前後であり、その85%以上が40～200 μ mの範囲に入る。また、走査型電子顕微鏡観察による造粒物の形状はいずれも球状であった。

【0042】

【表2】

実施例1	79 μ m
実施例2	110 μ m
実施例3	108 μ m

第2表の平均粒子径の測定は、孔径の異なる篩（孔径：350、250、177、149、125、105、74、40、0 μ m）を並べた上から、サンプリングした造粒物10gを加え、3分間振盪後、各篩の上に残った造粒物の重量を測定した。各篩の上に残った造粒物は、その篩の孔径と直上の篩の

＊2部をエタノール68部及び水30部の混液に溶解した溶液を添加し、54分間造粒した。造粒後、乾燥機で45℃、3時間乾燥し、真球性の微粒子製剤を得た。

収率〔微粒子製剤÷（テオフィリン+微結晶セルロース+マンニトール+ヒドロキシプロピルセルロース）×100〕：97%

【0040】実施例3

微粉砕機サンプルミル（不二パウダル株式会社製）で粉砕した塩酸ジルチアゼム90部（平均粒子径：約25 μ m）、トウモロコシデンプン18部（平均粒子径：約10 μ m）を、遠心造粒機の直径が20cmのアグロマスタLAB02（ホソカワミクロン企業株式会社製）に仕込み、よく混合した。これを、23℃、350回転/分で攪拌を続けながら、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-S（日本曹達株式会社製））2部をエタノール78部及び水20部の混液に溶解した溶液を添加し、28分間造粒した。造粒後、乾燥機で45℃、3時間乾燥し、真球性の微粒子製剤を得た。

収率〔微粒子製剤÷（塩酸ジルチアゼム+トウモロコシデンプン+ヒドロキシプロピルセルロース）×100〕：97%

【0041】上記実施例1～3で製造した微粒子製剤につき、篩振盪機を用いて、各製剤の粒度分布及び平均粒子径を測定し、それらの結果を第1表及び第2表に示した。

【表1】

孔径との中間値の直径を有するものであるとし、これに重量をかけて加重平均を取った。

【0043】実施例4

実施例1で得られた薬物含有球形微粒子を孔径150 μ mの篩を用いて、振盪し、篩を通過した薬物含有球形微粒子のみを取得した。収率：96.6%

【0044】実施例5

フラスコ式塗布機コーティング装置（GFC-1型、Glatt社製）を用いて、実施例4で得られた薬物含有球形微粒子100gに、ステアリン酸（花王株式会社製）（2.5%）、エチルセルロース#10（日新化成株式会社製）（2.5%）及びエタノール（95%）からなる溶液を噴霧コーティングし、品温が40℃となるまで乾燥して、コーティング微粒子を製造した。この方法により、コーティング率〔（コーティング微粒子重量-薬物含有球形微粒子）÷コーティング微粒子重量×100〕が20%、30%、40%、50%及び60%のコーティング微粒子を得た。

(8)

特開2000-128774

13

【0045】実施例1

実施例5で得られた各コーティング率のコーティング微粒子について、それぞれ、第十三改正薬局方(日局)の溶出試験を行い(試験液:日局第2液(pH6.8)900ml、温度:37℃、パドル回転数:100rpm)、試験液中に溶出された塩酸ジルチアゼムの量を高速液体クロマトグラフィー法によって経時的に測定し、その結果から溶出率(薬物含有球形微粒子に含まれる塩酸ジルチアゼムの量:100%)を算出した。その結果を図1に示した。

【0046】

【発明の効果】本発明の方法によれば、薬物含有率が高く、かつ、平均粒子径が200μm以下の球形微粒子を*

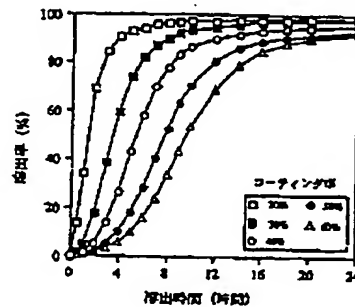
14

* 簡便な方法で高収率に製造することができる。また、本願発明方法で得られる薬物含有球形微粒子は真球度が高く、かつ、表面が滑らかであると共に、粒度分布が狭いため、これに各種コーティングを施した場合、コーティングの均一性が損なわれず、過剰のコーティング剤も不要であると共に、コーティング時間も短縮できる。更には、本願発明方法で得られる薬物含有球形微粒子を用いることにより、易服用性であると共に、服用時に口腔内での不快感が改善された放出制御型製剤を製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 平面図 コーティング率を変化させた場合の薬物の溶出試験結果を示す。

【図1】



【手続補正言】

【提出日】平成11年10月29日(1999. 10. 29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正内容】

【0038】実施例1

微粉砕機サンプルミル(不二パウダル株式会社製)で粉碎した塩酸ジルチアゼム80部(平均粒子径:約25μm)、微結晶セルロース19部[平均粒子径:約25μm、商品名:アビスル PH-M25(旭化成株式会社製)]を、遠心造粒機の直径が20cmのニューグラマシン NC-200(セイシン企業株式会社製)に仕込み、よく混合した。これを、30℃、700回転/分で攪拌を続けながら、ヒドロキシプロピルセルロース[商品名:HPC-SL(日本曹達株式会社製)]1部をエタノール79部及び水20部の混液に溶解した溶液を添加し、25分間造粒した。造粒後、乾燥機で45℃、3時間乾燥し、真球性の微粒子製剤を得た。

収率[微粒子製剤÷(塩酸ジルチアゼム+微結晶セルロース+ヒドロキシプロピルセルロース)×100]:95%

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正内容】

【0039】実施例2

微粉砕機サンプルミル(不二パウダル株式会社製)で粉碎したテオフィリン60部(平均粒子径:約30μm)、マンニトール24部、微結晶セルロース14部[平均粒子径:約25μm、商品名:アビスル PH-M25(旭化成株式会社製)]を、遠心造粒機の直径が20cmのニューグラマシン NC-200(セイシン企業株式会社製)に仕込み、よく混合した。これを、35℃、550回転/分で攪拌を続けながら、ヒドロキシプロピルセルロース[商品名:HPC-SL(日本曹達株式会社製)]2部をエタノール68部及び水30部の混液に溶解した溶液を添加し、54分間造粒した。造粒後、乾燥機で4

(9)

特開2000-128774

5℃、3時間乾燥し、真球性の微粒子製剤を得た。
収率〔微粒子製剤÷(テオフィリン+微結晶セルロース
+マンニトール+ヒドロキシプロピルセルロース)×1
00〕:97%

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正内容】

【0040】実施例3

微粉砕機サンプルミル(不二パウダル株式会社製)で粉
砕した塩酸ジルチアゼム90部(平均粒子径:約25μm

*m)、トウモロコシデンプン18部(平均粒子径:約1
0μm)を、造粒造粒機の直径が20cmのアグロマス
タLA802(ホソカワミクロン企業株式会社製)に仕込
み、よく混合した。これを、23℃、350回転/分で
攪拌を続けながら、ヒドロキシプロピルセルロース〔商
品名:HPC-SL(日本曹達株式会社製)〕2部をエタノール
78部及び水20部の混液に溶解した溶液を添加し、2
8分間造粒した。造粒後、乾燥機で45℃、3時間乾燥
し、真球性の微粒子製剤を得た。

収率〔微粒子製剤÷(塩酸ジルチアゼム+トウモロコシ
デンプン+ヒドロキシプロピルセルロース)×10
0〕:97%

フロントページの続き

(72)発明者 池上 謙吾

兵庫県西宮市桜谷町11-13 メゾン原川
405号

(72)発明者 ▲吉▼野 廣祐

大阪府吹田市山田西2-8、A9-101号

(72)発明者 清邊 雅一

大阪府高槻市南大樋町29番5号

Fターム(参考) 4C076 AA30 CC11 DD37 DD41 EE06

EE09 EE11 EE16 EE30 EE32

EE38 EE42 EE57 FF06 FF16

FF67 FF70 GG12 GG16

This Page Blank (uspto'